

Исследование метаболитов соединительной ткани в биологических жидкостях при различных вариантах течения глаукомы

СТЕПАНОВА Е.А., к.м.н. доцент кафедры офтальмологии;

ЛЕБЕДЕВ О.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии.

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, 644099, Российская Федерация, Омск, ул. Ленина 12.

Финансирование: авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Степанова Е.А., Лебедев О.И. Исследование метаболитов соединительной ткани в биологических жидкостях при различных вариантах течения глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2022; 21(3):18-23.

Резюме

ЦЕЛЬ. Количественно оценить содержание метаболитов соединительной ткани, отражающих обмен ее основных компонентов, в биологических жидкостях организма при глаукоме низкого давления (ГНД) и первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) и провести сравнительный анализ полученных данных.

МЕТОДЫ. Исследования выполнены у 33 пациентов с ГНД в возрасте от 51 до 80 лет (средний возраст $69 \pm 10,4$ лет), 20 больных ПОУГ в возрасте от 53 до 80 лет (средний возраст $67 \pm 10,1$ лет) и 15 клинически здоровых добровольцев в возрасте от 52 до 78 лет (средний возраст $68 \pm 9,2$ лет).

Из белковых компонентов волокнистой части соединительной ткани исследовался оксипролин в суточной моче по методике с парадиметиламинобензальдегидом в модификации П.Н. Шараева. Из углеводных компонентов соединительной ткани исследовались гликозаминогликаны (ГАГ) в сыворотке крови. Количество ГАГ в сыворотке крови определяли колориметрическим методом, с помощью карбазольной реакции Дише.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Содержание ГАГ в сыворотке крови у больных ГНД было $3,26 \pm 1,57$ ммоль/л, а в контрольной группе — у клинически здоровых добровольцев —

$2,92 \pm 1,25$ ммоль/л. Различия статистически не достоверны ($p > 0,1$). Количество оксипролина в суточной моче пациентов с ГНД составило $17,17 \pm 8,64$ ммоль/сут, а в группе клинически здоровых лиц — $13,96 \pm 5,61$ ммоль/сут. Различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

Содержание ГАГ в сыворотке крови у больных ПОУГ было $3,97 \pm 1,17$ ммоль/л. Различия по отношению к ГНД статистически достоверны ($p < 0,05$). Количество оксипролина в суточной моче пациентов с ПОУГ составило $32,71 \pm 19,79$ ммоль/сут. Различия статистически достоверны по отношению к ГНД ($p < 0,05$). Количество ГАГ и оксипролина в биологических жидкостях имеют тенденцию к увеличению по мере прогрессирования ГНД и ПОУГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. При ГНД происходят процессы деструкции соединительной ткани, которые менее выражены по сравнению с ПОУГ и более выражены в сравнении со здоровыми лицами. Показателем, наиболее четко отражающим активность деструктивных процессов соединительной ткани, является суточная экскреция оксипролина с мочой.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, гликозаминогликаны, оксипролин, соединительная ткань.

Для контактов:

Степанова Екатерина Андреевна, e-mail: ekat_andr55@mail.ru

ORIGINAL ARTICLE

A study of connective tissue metabolites in biological fluids of patients with various types of glaucoma

STEPANOVA E.A., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Academic Department of Ophthalmology;
LEBEDEV O.I., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Academic Department of Ophthalmology.

Omsk State Medical University, 12 Lenina St., Omsk, Russian Federation, 644099.

Funding: the authors received no specific funding for this work.

Conflicts of Interest: none declared.

For citations: Stepanova E.A., Lebedev O.I. A study of connective tissue metabolites in biological fluids of patients with various types of glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2022; 21(3):18-23.

Abstract

PURPOSE. To quantify the content of connective tissue metabolites reflecting the exchange of its main components in biological fluids in low tension glaucoma (LTG) and primary open-angle glaucoma (POAG), and to conduct a comparative analysis of the obtained data.

METHODS. The studies were conducted in 33 patients with low tension glaucoma aged 51 to 80 years old (mean age 69 ± 10.4 years), 20 patients with POAG aged 53 to 80 years old (mean age 67 ± 10.1 years) and 15 clinically healthy volunteers aged 52 to 78 years old (mean age 68 ± 9.2 years).

The protein components of the fibrous part of the connective tissue were analyzed for daily excretion of oxyproline in urine by the method involving para-Dimethylaminobenzaldehyde modified by P.N. Sharaev. Serum glycosaminoglycans (GAG) were studied by analyzing carbohydrate components of connective tissue. The concentration of GAG in the blood serum was determined by the colorimetric method, using Dische's carbazole reaction.

RESULTS. The amount of GAG in the blood serum of LTG patients was 3.26 ± 1.57 mmol/L, while in the control group consisting of clinically healthy volunteers — 2.92 ± 1.25 mmol/L.

The differences were not statistically significant ($p > 0.1$). The amount of daily excretion of oxyproline in the urine of LTG patients was 17.17 ± 8.64 mmol/day, and in the group of clinically healthy individuals — 13.96 ± 5.61 mmol/day. The differences were statistically significant ($p < 0.05$).

The amount of GAG in the blood serum of POAG patients was 3.97 ± 1.17 mmol/L. The differences in relation to LTG were statistically significant ($p < 0.05$). The amount of daily excretion of oxyproline in the urine of POAG patients was 32.71 ± 19.79 mmol/day. The differences were statistically significant in relation to LTG ($p < 0.05$). The amount of GAG and oxyproline in biological fluids tends to increase with the advancement of LTG and POAG.

CONCLUSION. Destruction processes in the connective tissue do occur in LTG, but are less pronounced in comparison to POAG and more pronounced in comparison to healthy individuals. The indicator that most clearly reflects the activity of destructive processes in the connective tissue is the daily excretion of oxyproline in urine.

KEYWORDS: glaucoma, glycosaminoglycans, oxyproline, connective tissue.

Одним из механизмов развития первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) считается метаболическая неполноценность соединительной ткани. Подтверждением этому является тот факт, что стойкое повышение внутриглазного давления и выраженная сосудистая недостаточность не всегда сопровождаются глаукомными изменениями диска зрительного нерва (ДЗН) [1–3].

Как известно, значительная часть объема ДЗН занята опорными тканями, которые предохраняют нервные волокна от деформации при колебаниях внутриглазного давления. По данным некоторых авторов, патологические изменения при глаукоме начинаются с атрофии астроглии, поскольку верхняя граница толерантного давления для нее ниже, чем для нервных волокон [4, 5].

Высокая частота глаукомы среди лиц с миопической рефракцией, у которых прочность склеральной капсулы, а, следовательно, и решетчатой мембраны как ее деривата изначально снижена, также позволяет допустить наличие метаболической неполноценности этих структур при глаукоме [1, 4].

Ряд исследований свидетельствует о наличии изменений биомеханических и биохимических свойств фиброзной оболочки глазного яблока. Так, Затулина Н.И. с соавторами (1989) изучали изменения толщины склеры и решетчатой мембраны с возрастом и при глаукоме. Исследования выявили более значительное истончение этих структур при глаукоме по сравнению со здоровыми добровольцами и его прогрессирование по мере развития заболевания [6].

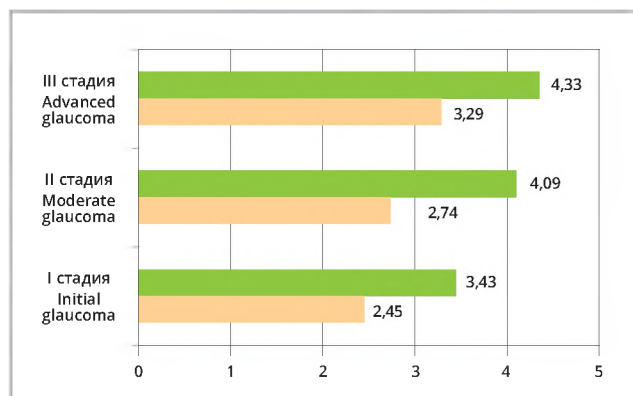


Рис. 1. Изменение содержания ГАГ в сыворотке крови у пациентов с ГНД (■) и ПОУГ (■) в зависимости от стадии заболевания, ммоль/л.

Fig. 1. Changes in the content of GAG in the blood serum of patients with LTG (■) and POAG (■) depending on the stage of the disease, mmol/L.

Иомдина Е.Н. с соавторами (2016), изучая возрастные особенности уровня поперечной связанности коллагена склеры пациентов с разными стадиями ПОУГ, выявили его увеличение с возрастом, а также по мере развития глаукомного поражения [7].

Другие авторы, проводя исследования биомеханических свойств корнеосклеральной капсулы (фактора резистентности роговицы, корнеального гистерезиса и показателей экстраклеточного матрикса), выявили изменения этих показателей с возрастом и при глаукоме [8–13].

Кроме того, отмечены возрастные изменения структуры склеры и решетчатой мембраны. Исследования J. Albon с соавторами (2000) показали, что механическая устойчивость решетчатой пластинки к деформации уменьшается с возрастом за счет изменения состава коллагена и неколлагеновых компонентов межклеточного вещества [14, 15]. Из работы Н. Gong с соавторами (1997) следует, что обеднение при старении соединительнотканых структур гликозаминогликанами (ГАГ) особо выражено при глаукоме [16]. С возрастом существенно сокращается содержание гиалуроновой кислоты в миелиновых оболочках зрительного нерва, а при глаукоме она практически исчезает. Андреева Л.Д. и Журавлева А.Н. (2009) продемонстрировали перераспределение коллагенов I и III типов в биоптатах склеры глаукомных глаз [17].

Лебедев О.И., исследовав содержание в крови гексозаминогликанов и оксипролина, которые отражают обмен основных компонентов соединительной ткани, выявил повышение их содержания при ПОУГ [18–20]. Затулина Н.И. и Святковская Т.Я. (1979) отмечают, что характер дезорганизации соединительной ткани при глаукоме напоминает таковой при коллагенозах.

В литературе нам встретились сведения о том, что глаукома с низким давлением (ГНД) чаще встречается

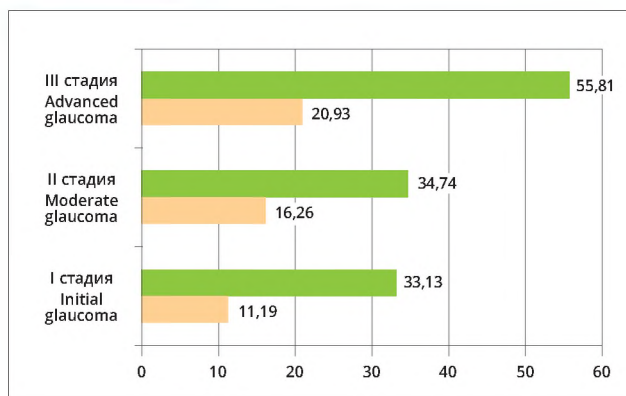


Рис. 2. Изменение содержания оксипролина в суточной моче у пациентов с ГНД (■) и ПОУГ (■) в зависимости от стадии заболевания, ммоль/сут.

Fig. 2. Changes in the daily excretion of oxyproline in the urine of patients with LTG (■) and POAG (■) depending on the stage of the disease, mmol/day.

у лиц с миопической рефракцией и что пациенты, страдающие коллагенозами, имеют большую предрасположенность к ГНД [21]. Кроме того, есть информация об изменении биомеханических и биохимических свойств фиброзной оболочки глазного яблока [22–25], но в доступной литературе мы не обнаружили информации о количественной оценке деструкции соединительной ткани при ГНД.

Целью нашего исследования является количественная оценка содержания метаболитов соединительной ткани, отражающих обмен ее основных компонентов, в биологических жидкостях организма при ГНД и ПОУГ и сравнительный анализ полученных данных.

Материал и методы

Исследования проведены у 33 пациентов с ГНД в возрасте от 51 до 80 лет (средний возраст $69 \pm 10,4$ лет), 20 больных ПОУГ в возрасте от 53 до 80 лет (средний возраст $67 \pm 10,1$ лет) и 15 клинически здоровых добровольцев в возрасте от 52 до 78 лет (средний возраст $68 \pm 9,2$ лет).

Клиническое обследование пациентов включало в себя: сбор анамнеза, визометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, гониоскопию, тонометрию, периметрию, разгрузочную пилокарпиновую пробу, определение толерантного давления по Водовозову с кампиметрическим и периметрическим контролем, общеклинические исследования.

Критериями диагностики ГНД были: типичные для глаукомы изменения ДЗН и поля зрения; уровень внутриглазного давления без лечения, находящийся в пределах среднестатистической нормы, но превышающий значение индивидуально-толерантного давления; открытый угол передней камеры при гониоскопии; отсутствие каких-либо причин для развития вторичной глаукомы.

Биохимические исследования выполнены в центральной научно-исследовательской лаборатории Омского государственного медицинского университета. В состав соединительной ткани входят волокнистые структуры и цементирующее вещество. Из белковых компонентов волокнистой части соединительной ткани исследовали оксипролин в суточной моче. Оксипролин — это аминокислота, оксидные группы которой участвуют в образовании поперечных сшивок в молекуле коллагена — основного структурного белка соединительной ткани, который обеспечивает его прочностные свойства. Поэтому определение оксипролина является важным, надежным и высокоинформативным тестом при исследовании метаболизма соединительной ткани.

Из углеводных компонентов соединительной ткани исследовали ГАГ в сыворотке крови. Они составляют основное, цементирующее вещество соединительной ткани.

Количество гликозаминогликанов (ГАГ) в сыворотке крови определяли в ммоль/л колориметрическим методом, с помощью карбазольной реакции Дише [26].

Обмен коллагена изучали по содержанию свободного оксипролина в суточной моче. Свободный оксипролин в моче определяли по методике с парадиметиламинобензальдегидом в модификации П.Н. Шараева [27]. Содержание суточного оксипролина в моче выражается в ммоль/сут.

Результаты и обсуждение

В результате исследования были получены следующие данные. Содержание ГАГ в сыворотке крови у больных ГНД было $3,26 \pm 1,57$ ммоль/л, а в контрольной группе — у клинически здоровых добровольцев — $2,92 \pm 1,25$ ммоль/л. Различия статистически недостоверны ($p > 0,1$). Количество оксипролина в суточной моче пациентов с ГНД составило $17,17 \pm 8,64$ ммоль/сут, а в группе клинически здоровых лиц — $13,96 \pm 5,61$ ммоль/сут. Различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

Рассмотрим эти показатели в сравнении с ПОУГ. Содержание ГАГ в сыворотке крови у больных ПОУГ составило $3,97 \pm 1,17$ ммоль/л. Различия по отношению к ГНД статистически достоверны ($p < 0,05$). Количество оксипролина в суточной моче пациентов с ПОУГ составило $32,71 \pm 19,79$ ммоль/сут. Различия статистически достоверны по отношению к ГНД ($p < 0,05$).

Проведем сравнительный анализ метаболитов соединительной ткани при ГНД и ПОУГ в зависимости от стадии заболевания. ГАГ имеют тенденцию к увеличению по мере прогрессирования ГНД и ПОУГ (рис. 1). Средний уровень ГАГ в крови больных ГНД незначительно ниже в сравнении с пациентами с ПОУГ. Различия в содержании ГАГ в крови больных ГНД и ПОУГ при одинаковых стадиях заболевания статистически недостоверны ($p > 0,1$).

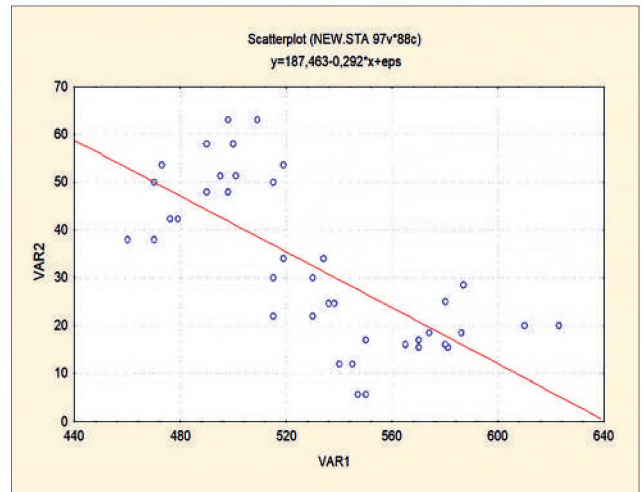


Рис. 3. Диаграмма двухмерного рассеяния данных пахиметрии и количества оксипролина, выделяемого за сутки. VAR 1 — толщина центральной части роговицы (в микронах), VAR 2 — количество оксипролина, выделяемого с мочой за сутки (ммоль/сут).

Fig. 3. Two-dimensional scatter diagram of pachymetry readings and the amount of oxyproline released per day. VAR 1 — central corneal thickness (in μm), VAR 2 — amount of oxyproline excreted in urine per day (in mmol/day).

При ГНД и ПОУГ количество оксипролина, выделяемого с мочой в течение суток, увеличивается от стадии к стадии. При этом уровень оксипролина в суточной моче достоверно ниже при ГНД в сравнении с ПОУГ в соответствующих стадиях заболевания (рис. 2).

Косвенным доказательством деструкции соединительной ткани может служить изменение толщины фиброзной оболочки глазного яблока, и в частности изменение толщины центральной части роговицы. Мы выполнили пахиметрию у 12 пациентов с ГНД (20 глаз) и 10 пациентов с ПОУГ (20 глаз). Все обследованные имели эмметропическую рефракцию. Толщина центральной части роговицы у пациентов с ГНД составила $557,40 \pm 14,14$ микрон, у пациентов с ПОУГ — $510,0 \pm 19,01$ микрон. Различия статистически достоверны ($p < 0,01$).

С целью выявления взаимосвязи между данными пахиметрии и количеством оксипролина, выделяемого за сутки, мы провели подсчет коэффициента линейной корреляции (корреляции Пирсона). Коэффициент корреляции был равен $-0,68$ (рис. 3), что свидетельствует о наличии обратной линейной связи между данными параметрами ($p < 0,05$). Т.е., чем больше толщина центральной части роговицы, тем ниже экскреция оксипролина и тем менее выражена деструкция соединительной ткани.

Наши результаты говорят о том, что при ГНД нарушается метаболизм соединительной ткани. Достоверно увеличивается экскреция оксипролина с мочой, имеется тенденция к росту уровня глико-

заминогликанов в сыворотке крови. Тот факт, что увеличение индикатора деструкции волокнистых структур соединительной ткани более выражено в сравнении с ростом индикатора деструкции основного вещества соединительной ткани свидетельствует о том, что у лиц с ГНД разрушению в большей степени подвергаются коллагеновые волокна соединительной ткани.

При сравнении уровня метаболитов соединительной ткани в биологических жидкостях больных ГНД и ПОУГ выявлено, что у больных ГНД достоверно ниже содержание ГАГ в сыворотке крови и суточная экскреция оксипролина с мочой. Следовательно, при ГНД менее выражена деструкция соединительной ткани. Косвенным подтверждением этому является изменение толщины центральной части роговицы у лиц с ГНД и ПОУГ. При ГНД толщина центральной части роговицы достоверно выше, чем при ПОУГ.

Литература

1. Волков В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении. М: Медицина 2001; 350.
2. Wilensky J.T., Podas S.M., Becker B. Prognostic indicators in ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 1974; 91(3):200-202.
3. Степанова Е.А., Лебедев О.И., Матненко Т.Ю. Оценка кровоснабжения сосудов глаза и орбиты при различных вариантах течения глаукомы. *Глаукома* 2005; 1:13-15.
4. Нестеров А.П. Глаукома. М: Медицина 1995; 256.
5. Johnson E.C., Deppmeier L.M., Wentzien S.K. et al. Chronology of optic nerve head and retinal responses elevated intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(2):431-442.
6. Затулина Н.И., Панормова Н.В., Сеннова Л.Г., Малцев В.В. Количественные биомеханические сдвиги в соединительной ткани заднего отрезка глаза и орбиты при глаукоме и атеросклерозе. *Вестник офтальмологии* 1989; 105(2):37-41.
7. Иомдина Е.Н., Арутюнян Л.Л., Игнатьева Н.Ю. Сравнительное изучение возрастных особенностей уровня поперечной связанности коллагена склеры пациентов с различными стадиями открытоугольной глаукомы. *Российский офтальмологический журнал* 2016; 9(1):19-26. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-1-19-26>.
8. Арапьев М.У., Ловпачев Д.Н., Слепова О.С., Балацкая Н.В. Исследование факторов регуляции экстраклеточного матрикса и биомеханических свойств корнеосклеральной оболочки при физиологическом старении и первичной открытоугольной глаукоме. *Национальный журнал глаукома* 2015; 14(4):13-20.
9. Мошетова Л.К., Алексеев И.Б., Зубкова А.А. Изменения биомеханических свойств роговицы у больных с различными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Офтальмологические ведомости* 2011; 4(2):26-29.
10. Куроедов А.В., Огородникова В.Ю., Романенко И.А., Гордничий В.В., Цалкина Е.Б. Динамика суточных изменений биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза в норме и у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Офтальмология* 2010; 2:24-28.
11. Азнабаев Б.М., Загидуллина А.Ш., Лакман И.А., Исламова Р.Р., Саттарова Р.Р. Взаимосвязи между биомеханическими свойствами корнеосклеральной оболочки и морфометрическими показателями глаза у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Офтальмология* 2019; 16(3):335-343. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-3-335-343>
12. Gao XJ, Hou SP, Li PH. The association between matrix metalloproteinase-9 gene polymorphisms and primary angle-closure glaucoma in a Chinese Han population. *Int J Ophthalmol* 2014; 7(3):397-402. <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2014.03.02>.

Заключение

При ГНД происходят процессы деструкции соединительной ткани, которые менее выражены по сравнению с ПОУГ и более выражены по сравнению со здоровыми лицами. Показателем, наиболее четко отражающим активность деструктивных процессов соединительной ткани, является суточная экскреция оксипролина с мочой. Мы планируем продолжить исследования по определению диагностической ценности этого показателя в качестве дифференциально-диагностического критерия в сложных случаях.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Лебедев О.И.

Сбор и обработка материала: Лебедев О.И., Степанова Е.А.

Статистическая обработка: Степанова Е.А.

Написание статьи: Степанова Е.А.

Редактирование: Лебедев О.И.

References

1. Volkov V.V. Glaucoma pri psevdonormal'nom davlenii [Glaucoma in pseudonormal pressure]. Moscow, Meditsina Publ., 2001. 350 p.
2. Wilensky J.T., Podas S.M., Becker B. Prognostic indicators in ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 1974; 91(3):200-202.
3. Stepanova E.A., Lebedev O.I., Matnenko J. Evaluation of blood supply vessels of the eye and orbit in different types of glaucomatous process. *Glaucoma* 2005; 1:13-15. (In Russ.)
4. Nesterov A.P. Glaucoma [Glaucoma]. Moscow, Meditsina Publ., 1995. 256 p.
5. Johnson E.C., Deppmeier L.M., Wentzien S.K. et al. Chronology of optic nerve head and retinal responses elevated intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(2):431-442.
6. Zatylyna N.I., Panormova N.V. Quantitative biomechanical shifts in the connective tissue of the eye posterior segment in glaucoma and atherosclerosis. *Vestnik oftalmologii* 1989; 105(2):37-41. (In Russ.)
7. Iomdina E.N., Harutyunyan L.L., Ignatieva N.Yu. A comparative study of age-related level of sclera collagen crosslinking in patients with different stages of primary open angle glaucoma. *Russian Ophthalmological Journal* 2016; 9(1):19-26. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-1-19-26>
8. Arapiev M.U., Lovpache D.N., Slepova O.S., Balatskaya N.V. Investigation of regulatory factors of the extracellular matrix and corneal biomechanical properties in physiological aging and primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma* 2015; 14(4):13-20.
9. Moshetova L.K., Alekseev I.B., Zubkova A.A. Changes in biomechanical properties of the cornea in patients with different stages of primary open-angle glaucoma. *Oftalmologicheskie vedomosti* 2011; 4(2):26-29.
10. Kuroedov A.V., Ogorodnikova V.Yu., Romanenko I.A., Gorodnichy V.V., Tsalkina E.B. Dynamics of daily changes in the biomechanical properties of the fibrous membrane of the eye in normal and in patients with primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology in Russia* 2010; 2:24-28.
11. Aznabae B.M., Zagidullina A.Sh., Lakman I.A., Islamova R.R., Sattarova R.R. Interrelations between biomechanical properties of the corneal membrane and morphometric parameters of the eye in patients with primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology in Russia* 2019; 16(3):335-343. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-3-335-343>
12. Gao XJ, Hou SP, Li PH. The association between matrix metalloproteinase-9 gene polymorphisms and primary angle-closure glaucoma in a Chinese Han population. *Int J Ophthalmol* 2014; 7(3):397-402. <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2014.03.02>.

13. Singh D, Srivastava SK, Chaudhuri TK, Upadhyay G. Multifaceted role of matrix metalloproteinases (MMPs). *Front Mol Biosci* 2015; 2:19. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2015.00019>
14. Albon J, Karwatowski WS, Easty DL, Sims TJ, Duance VC. Age related changes in the non-collagenous components of the extracellular matrix of the human lamina cribrosa. *Br J Ophthalmol* 2000; 84(3): 311-317. <https://doi.org/10.1136/bjo.84.3.311>
15. Albon J, Purslow PP, Karwatowski WS, Easty DL. Age related compliance of the lamina cribrosa in human eyes. *Br J Ophthalmol* 2000; 84(3):318-323. <https://doi.org/10.1136/bjo.84.3.318>
16. Gong H, Ye W, Fredro TF, Hernandez MR. Hyaluronic acid in the normal and glaucomatous optic nerve. *Exp Eye Res* 1997; 64(4):587-595. <https://doi.org/10.1006/exer.1996.0245>
17. Андреева Л.Д., Журавлева А.Н. Распределение основных типов коллагена в склере глаукомных глаз. *Российский офтальмологический журнал* 2009; 2(2):4-8.
18. Лебедев, О.И. Клинико-экспериментальное обоснование прогнозирования и регуляции репаративных процессов в хирургии первичной глаукомы: автореф. дисс. д-ра мед. наук. М: 1990; 41.
19. Лебедев О.И. Регуляция репаративных процессов при антиглаукоматозной хирургии с помощью коллализина. *Вестник офтальмологии* 1989; 105(3):4-6.
20. Трухан Д., Лебедев О.И. Изменения органа зрения при заболеваниях внутренних органов (окончание). *Справочник поликлинического врача* 2012; 12:37-40.
21. Yamamoto T, Maeda M, Sawada A, Sugiyama K, Taniguchi T, Kitazawa Y, Oyama Z, Ichihashi N, Takagi H, Kitajima Y. Prevalence of normal-tension glaucoma and primary open-angle glaucoma in patients with collagen diseases. *Jpn J Ophthalmol* 1999; 43(6):539-542. [https://doi.org/10.1016/s0021-5155\(99\)00142-2](https://doi.org/10.1016/s0021-5155(99)00142-2)
22. Park K., Shin J., Lee J. Relationship between corneal biomechanical properties and structural biomarkers in patients with normal-tension glaucoma: a retrospective study. *BMC Ophthalmol* 2018; 18(1):7. <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0673-x>
23. Wells A.P., Garway-Heath D.F., Poostchi A. et al. Corneal hysteresis but not corneal thickness correlates with optic nerve surface compliance in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(8):3262-3268. <https://doi.org/10.1167/iovs.07-1556>
24. Kim Y.C., Koo Y. H., Jung K.I., Park C.K. Impact of posterior sclera on glaucoma progression in treated myopic normal-tension glaucoma using reconstructed optical coherence tomographic images. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60(6):2198-2207. <https://doi.org/10.1167/iovs.19-26794>
25. Park L.H.Y, Lee N.Y., Choi J.A., Park C.K. Measurement of scleral thickness using swept-source optical coherence tomography in patients with open-angle glaucoma and myopia. *Am J Ophthalmol* 2014; 157(4):876-884. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.01.007>
26. Шараев П.Н., Пишков В.Н., Зубарев О.Н. и соавт. Биохимические методы анализа показателей обмена биополимеров соединительной ткани. Методические рекомендации. Ижевск: 1990. 14 с.
27. П.Н. Шараев, В.Г. Иванов, А.Л. Гаврилов и др. Методы лабораторного исследования показателей обмена коллагена в биологических жидкостях. Методические рекомендации. Ижевск: 2003. 15 с.
13. Singh D, Srivastava SK, Chaudhuri TK, Upadhyay G. Multifaceted role of matrix metalloproteinases (MMPs). *Front Mol Biosci* 2015; 2:19. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2015.00019>
14. Albon J, Karwatowski WS, Easty DL, Sims TJ, Duance VC. Age related changes in the non-collagenous components of the extracellular matrix of the human lamina cribrosa. *Br J Ophthalmol* 2000; 84(3): 311-317. <https://doi.org/10.1136/bjo.84.3.311>
15. Albon J, Purslow PP, Karwatowski WS, Easty DL. Age related compliance of the lamina cribrosa in human eyes. *Br J Ophthalmol* 2000; 84(3):318-323. <https://doi.org/10.1136/bjo.84.3.318>
16. Gong H, Ye W, Fredro TF, Hernandez MR. Hyaluronic acid in the normal and glaucomatous optic nerve. *Exp Eye Res* 1997; 64(4):587-595. <https://doi.org/10.1006/exer.1996.0245>
17. Andreeva L.D., Zhuravleva A.N. Distribution of the main types of collagen in the sclera of glaucoma-affected eyes. *Russian Ophthalmological Journal* 2009; 2(2):4-8.
18. Lebedev, O.I. Clinical and experimental substantiation of prediction and regulation of reparative processes in primary glaucoma surgery: abstract of a Doctor of Medical Sciences dissertation. Moscow, 1990. 41 p.
19. Lebedev O.I. Regulation of reparative processes in antiglaucomatous surgery using collazine. *Vestnik oftal'mologii* 1989; 105(3):4-6.
20. Trukhan D., Lebedev O.I. Changes in the organ of vision in diseases of internal organs (end). *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* 2012; 12:37-40.
21. Yamamoto T, Maeda M, Sawada A, Sugiyama K, Taniguchi T, Kitazawa Y, Oyama Z, Ichihashi N, Takagi H, Kitajima Y. Prevalence of normal-tension glaucoma and primary open-angle glaucoma in patients with collagen diseases. *Jpn J Ophthalmol* 1999; 43(6):539-542. [https://doi.org/10.1016/s0021-5155\(99\)00142-2](https://doi.org/10.1016/s0021-5155(99)00142-2)
22. Park K., Shin J., Lee J. Relationship between corneal biomechanical properties and structural biomarkers in patients with normal-tension glaucoma: a retrospective study. *BMC Ophthalmol* 2018; 18(1):7. <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0673-x>
23. Wells A.P., Garway-Heath D.F., Poostchi A. et al. Corneal hysteresis but not corneal thickness correlates with optic nerve surface compliance in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(8):3262-3268. <https://doi.org/10.1167/iovs.07-1556>
24. Kim Y.C., Koo Y. H., Jung K.I., Park C.K. Impact of posterior sclera on glaucoma progression in treated myopic normal-tension glaucoma using reconstructed optical coherence tomographic images. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60(6):2198-2207. <https://doi.org/10.1167/iovs.19-26794>
25. Park L.H.Y, Lee N.Y., Choi J.A., Park C.K. Measurement of scleral thickness using swept-source optical coherence tomography in patients with open-angle glaucoma and myopia. *Am J Ophthalmol* 2014; 157(4):876-884. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.01.007>
26. Sharaev P.N., Peshkov V.N., Zubarev O.N. et al. Biochemical methods of analysis of indicators of exchange of biopolymers of connective tissue. Methodological recommendations. Izhevsk, 1990. 14 p.
27. Methods of laboratory research of collagen metabolism indicators in biological fluids / P.N. Sharaev, V.G. Ivanov, A.L. Gavrilov, etc. – Methodological recommendations. – Izhevsk, 2003. 15 p.